

やくほう紙

第72号 <8月発行>
2016年(平成28年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 杉本 智哉

フィコンパ®錠 —新規抗てんかん剤—

はじめに

てんかんは、大脳の神経細胞が過剰に興奮するために、脳の発作が反復性(2回以上)に起こる慢性の大脳疾患です。有病率は人口1000人に対して4人から9人であり、わが国での患者数は100万人と報告されています。

日本てんかん学会ガイドラインでは「抗てんかん薬治療は単剤よりはじめる。単剤治療は2-3種類行い、それでも奏功しない場合には、多剤併用治療を行う」とされています。抗てんかん薬の選択はてんかん症候群やてんかん発作型の診断に基づき(表1.2)、日本てんかん学会、日本神経学会又はNational Institute for Clinical Excellence (NICE) 2012年ガイドライン等を参考にして決定されます¹⁾²⁾(表3.4)。

新たに発病したてんかん患者のおおよそ7割が標準的な抗てんかん薬で発作が抑制できますが、残り3割の患者は既存の抗てんかん薬では十分にコントロールできていません³⁾。そのため、従来の抗てんかん薬とは作用機序の異なる薬の開発が待たれていました。

フィコンパ® (ペランパネル水和物)

フィコンパ®錠はエーザイ株式会社が創出した、新規化合物ペランパネル水和物を有効成分とする抗てんかん薬です。適応は「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)及び強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法」であり、2016年5月末に本邦でも販売が開始されました。

これまでの抗てんかん薬の作用機序はNaチャンネルまたはCaチャンネルの遮断、グルタミン酸作動性神経伝達の抑制による興奮系の抑制や、GABA系の賦活による抑制系の亢進が主でしたが、ペランパネルはグルタミン酸によるシナプス後AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)型グルタミン酸受容体の活性化を選択的に阻害して、神経の過興奮を抑制する新しいメカニズムを持っています⁴⁾(図1)。AMPA受容体は非常に早い興奮性神経伝達を行う受容体であり、ほとんどの中枢神経細胞に発現し、てんかん発作の発生及び興奮の伝播において中心的な役

表1 てんかん、てんかん症候群および関連発作性疾患の分類

<p>1. 局在関連性(焦点性, 局所性, 部分性) てんかんおよび症候群</p> <p>1.1 特異性(年齢に関連して発病する)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん ・後頭部に突発波をもつ小児てんかん ・原発性読書てんかん <p>1.2 症候性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小児の慢性進行性持続性部分てんかん ・特異な発作誘発様態をもつてんかん ・側頭葉てんかん ・前頭葉てんかん ・頭頂葉てんかん ・後頭葉てんかん <p>1.3 潜因性</p>	<p>2.3 症候性</p> <p>2.3.1 非特異病因</p> <ul style="list-style-type: none"> ・早期ミオクロニー脳症 ・サブレッション・バーストを伴う早期乳児てんかん性脳症 ・上記以外の症候性全般てんかん <p>2.3.2 特異症候群</p>
<p>2. 全般てんかんおよび症候群</p> <p>2.1 特異性(年齢に関連して発病するもので年齢順に記載)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・良性家族性新生児けいれん ・良性新生児けいれん ・乳児良性ミオクロニーてんかん ・小児欠神てんかん(ピクノレプシー) ・若年欠神てんかん ・若年ミオクロニーてんかん(衝撃小発作) ・覚醒時大発作てんかん ・上記以外の特異性全般てんかん ・特異な発作誘発様態をもつてんかん <p>2.2 潜因性あるいは症候性(年齢順)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・West 症候群(乳児けいれん, 電撃・点頭・礼拝けいれん) ・Lennox-Gastaut 症候群 ・ミオクロニー失立発作てんかん ・ミオクロニー欠神てんかん 	<p>3. 焦点性か全般性か決定できないてんかんおよび症候群</p> <p>3.1 全般発作と焦点発作を併有するてんかん</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新生児発作 ・乳児重症ミオクロニーてんかん ・徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん ・獲得性てんかん性失語(Landau-Kleffner症候群) ・上記以外の未決定てんかん <p>3.2 明確な全般性あるいは焦点性のいずれかの特徴をもたずてんかん</p> <p>4. 特殊症候群</p> <p>4.1 状況関連性発作(機会発作)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・熱性けいれん ・孤発発作, あるいは孤発のてんかん重複状態 ・アルコール, 薬物, 子癇, 非ケトン性高グリシン血症等による急性の代謝障害や急性アルコール中毒にみられる発作

表2 てんかん発作型国際分類 (1981年版)

I : 部分発作	A : 単純部分発作	運動徴候を呈するもの 体性感覚または特殊感覚症状を呈するもの 自律神経症状あるいは徴候を呈するもの 精神症状を呈するもの (多くは "複雑部分発作" として経験される)
	B : 複雑部分発作	1. 単純部分発作で始まり意識減損に移行するもの a. 単純部分発作で始まるもの b. 自動症で始まるもの 2. 意識減損で始まるもの
	C : 二次性に全般化する部分発作	単純部分発作 (A) が全般発作に進展するもの 複雑部分発作 (B) から全般発作に進展するもの 単純部分発作から複雑部分発作を経て全般発作に進展するもの
II : 全般発作	欠神発作、非定型欠神発作、ミオクローニー発作、間代発作、強直発作、強直間代発作、脱力発作	
III : 未分類てんかん発作	新生児発作、律動性眼球運動、咀嚼、水泳運動	

文献1)より引用、改変

表3 NICEガイドラインによるてんかん症候群による薬剤選択

発作型	第一選択薬	第二選択薬	考慮しうる薬剤
小児欠神てんかん	ESM, LTG, VPA	LEV, TPM	
若年欠神てんかん	LTG, VPA	LEV, TPM	
若年ミオクローニーてんかん	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, TPM	AZM
全般強直間代発作のみ	CBZ, LTG, TPM, VPA	LEV	AZM, CLB, CZP, OXC, PB, PHT, PRM, ZNS
潜在性または症候性部分てんかん	CBZ, LTG, OXC, TPM, VPA, ZNS	CLB, GBP, LEV, PHT, TGB	AZM, CZP, PB, PRM
点頭てんかん	ステロイド, VGB	CLB, CZP, TPM, VPA, ZNS	NZP
中心・側頭部に棘波をもつ良性小児てんかん	CBZ, LTG, OXC, VPA	LEV, TPM	ST
後頭部に突発波をもつ良性小児てんかん	CBZ, LTG, OXC, VPA	LEV, TPM	
乳児重症ミオクローニーてんかん	CLB, CZP, TPM, VPA	LEV, stiripentol	PB
徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかん	CLB, CZP, TPM, VPA	LEV, TPM	
Lennox-Gastaut症候群	LTG, TPM, VPA	CLB, CZP, ESM, LEV, ZNS	FBM
Landau-Kleffner症候群	LTG, VPA, ステロイド	LEV, TPM	ST
ミオクローニー失立発作てんかん	CLB, CZP, TPM, VPA	LEV, TPM	

Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care (homepage on the internet). National Institute for Clinical Excellence. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf>より引用、追記
NICE: National Institute for Clinical Excellence, CBZ: カルバマゼピン, ESM: エトスクシミド, CZP: クロナゼパム, CLB: クロバザム, VPA: バルプロ酸ナトリウム, GBP: ガバペンチン, LTG: ラモトリギン, TPM: トピラマート, LEV: レベチラセタム, OXC: オクスカルバゼピン, PHT: フェニトイン, VGB: ビガバトリン, TGB: チアガピン (日本未承認), AZM: アゼタゾラムド, PRM: プリミドン, ZNS: ソニサミド, FBM: フェルバメート (日本未承認), NZP: ニトラゼパム, PB: フェバルピタル, ST: スルチアム

文献1)より引用、改変

割を果たしていると考えられています。

用法用量

ペランパネルは国内外の臨床試験において、単剤の有用性は示されていないので、必ず他の抗てんかん薬と併用して用います。

通常、成人及び12歳以上の小児にはペランパネルとして1日1回2mgの就寝前経口投与より開始し、その後1週間以上の間隔をあけて、2mgずつ漸増していきます。症状により1週間以上の間隔をあけて2mgずつ適宜増減し、1日最高12mgまで投与することができます。

また、ペランパネルは主にCYP3Aで代謝さ

表4 NICEガイドラインによる発作型による薬剤選択

発作型	第一選択薬	第二選択薬	考慮しうる薬	避けるべき薬
全般強直間代発作	CBZ, LTG, TPM, VPA	CLB, LEV, OXC, ZNS	AZM, CZP, PB, PHT, PRM	VGB, TGB
欠神発作	ESM, LTG, VPA	CLB, CZP, TPM		CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
ミオクローニー発作	VPA	CLB, CZP, LTG, LEV, piracetam, TPM	ZNS	CBZ, GBP, OXC, TGB, VGB
強直発作	LTG, VPA	CLB, CZP, LEV, ZNS	AZM, PB, PHT, PRM	CBZ, OXC
脱力発作	LTG, VPA	CLB, CZP, TPM, LEV	AZM, PB, PRM	CBZ, OXC, PHT
部分発作±二次性全般化	CBZ, LTG, OXC, TPM, VPA, ZNS	CLB, GBP, PHT, TGB, LEV	AZM, CZP, PB, PRM	

Quick reference guide. The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults in primary and secondary care (homepage on the internet). National Institute for Clinical Excellence. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29529/29529.pdf>より引用、追記
NICE: National Institute for Clinical Excellence, CBZ: カルバマゼピン, ESM: エトスクシミド, CZP: クロナゼパム, CLB: クロバザム, VPA: バルプロ酸ナトリウム, GBP: ガバペンチン, LTG: ラモトリギン, TPM: トピラマート, LEV: レベチラセタム, OXC: オクスカルバゼピン, PHT: フェニトイン, VGB: ビガバトリン, TGB: チアガピン (日本未承認), AZM: アゼタゾラムド, PRM: プリミドン, ZNS: ソニサミド

文献1)より引用、改変

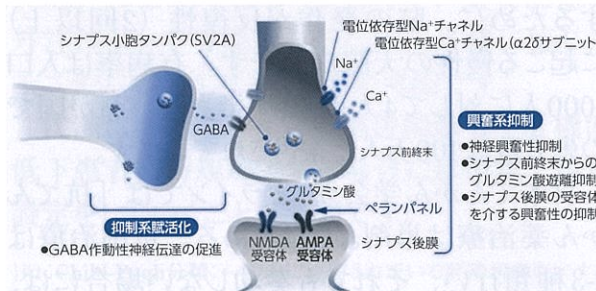


図1 抗けいれん薬の作用機序とペランパネルの作用点

文献5)より引用、改変

れるため、代謝を促進する抗てんかん薬を併用すると血中濃度が低下することが示唆されています。中でもカルバマゼピンやフェニトインと併用するとペランパネルの血中濃度がそれぞれ66%、49%低下することが示されており⁴⁾、添付文書においても、これらの薬剤を併用しない場合の維持用量は1日1回8mg、併用する場合の維持用量は1日1回8~12mgと高めに設定されています。

また、主に肝臓で代謝されるため、肝機能が不良の患者では用量に注意が必要です。軽度 (Child-Pugh A : 注1) および中等度 (Child-Pugh B) の成人の肝機能障害患者、それぞれ6例にペランパネル1mgを摂食下単回経口投与したとき、それぞれの被験者背景に対応する健康成人と比較して非結合型ペランパネルのAUC (0-inf) はそれぞれ81%及び228%増加し、みかけのクリアランスは45%及び70%低下し、t1/2は306時間及び295時間となりました。対象となる健康成人ではそれぞれ125時間及び139時間であり、肝機能障害患者で延長が見られました⁴⁾。よって、肝障害のある患者にペランパネルを投与する場合は1日1回2mgから開始し、その後2週間以上の間隔を

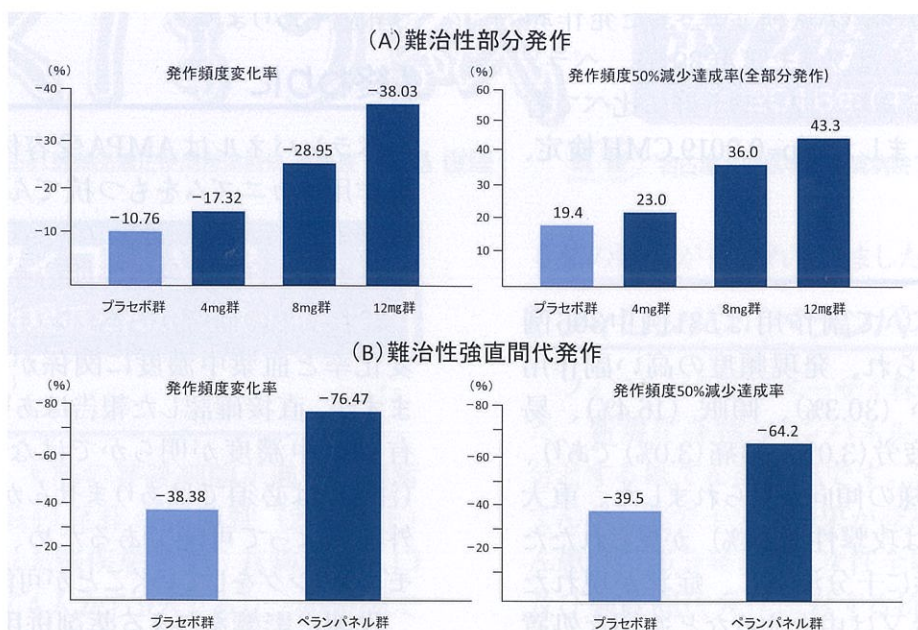


図2 難治性部分発作 (A) と難治性強直間代発作 (B) を対象としたペランパネルの臨床試験
 A: 難治性部分発作(第Ⅲ相335試験)、B: 難治性強直間代発作(第Ⅲ相332試験)
 文献5)より引用、改変

あけて2mgずつ漸増します。また、軽度の肝機能障害の患者には1日最高8mg、中等度の肝機能障害患者には1日最高4mgまでとされています⁴⁾。

臨床成績

第Ⅲ相臨床試験として、難治性部分発作(335試験)および難治性強直間代発作(332試験)を対象にそれぞれ国際共同試験が行われました⁴⁾。

難治性部分発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(335試験): 1-3種類の抗てんかん剤治療を受けている部分発作を有する12歳以上の患者710例(日本人245例)をペランパネル4mg、8mg、12mg、またはプラセボを1日1回就寝前に投与を行い、主要評価項目として発作頻度変化率(治療期における28日間当たりの発作頻度の観察期からの変化率)を評価しました。

結果: 発作頻度変化率はペランパネル4mg群、8mg群、12mg群及びプラセボ群で、それぞれ-17.3%、-29.0%、-38.0%及び-10.8%であり、ペランパネル8mg群と12mg群においてプラセボ群と比較して有意に減少しました($p=0.0003$, $p<0.0001$ rank ANCOVA検定)。全部分発作の治療維持期における、発作頻度50%減少達成率はプラセボ群19.4%に対し、

4mg群23%、8mg群36%、12mg群43.3%であり、8mg群と12mg群での達成率はプラセボ群に比べて有意差が認められました($p=0.0005$, $p<0.0001$, CMH検定, LOCF)(図2)⁵⁾。複雑部分発作と二次性全般化発作を合わせた発作頻度50%減少達成率はプラセボ群20.3%、4mg群25.2%、8mg群41.4%、12mg群46.7%であり、8mg群及び12mg群でプラセボに比べて有意差が認められました(各 $p<0.0001$, CMH検定, LOCF)。二次性全般化発作のみの発作頻度50%減少達成率はプラセボ群27.4%、4mg35.1%、8mg群54.4%、12mg群59.7%であり、8mg群及び12mg群でプラセボに比べて有意差が認められました($p=0.0062$, $p=0.0003$, CMH検定, LOCF)。

難治性強直間代発作を有するてんかん患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(332試験): 1-3種類の抗てんかん剤治療を受けている強直間代発作を有する12歳以上の患者164例(日本人11例)に対し、プラセボ及びペランパネル8mgを1日1回就寝前に投与し、主要評価項目として発作頻度の頻度変化率を(28日間当たりの発作頻度の観察期からの変化率)を評価しました。

結果: 強直間代発作頻度変化率はペランパネル群-76.5%となり、プラセボ群における-38.4%との比較で有意差が認められました

($p < 0.0001$ rank ANCOVA 検定)。また発作頻度 50% 減少達成率はプラセボ群 39.5%、ペランパネル群 64.2% であり、プラセボ群に比べて有意差が認められました ($p = 0.0019$, CMH 検定、LOCF) (図 2)。

安全性

335 試験において副作用は 531 例中 306 例 (57.6%) に認められ、発現頻度の高い副作用は浮動性めまい (30.3%)、傾眠 (16.4%)、易刺激性 (3.8%)、疲労 (3.0%)、頭痛 (3.0%) であり、332 試験でも同様の傾向が見られました。重大な副作用としては攻撃性 (2.4%) が見られたため、患者の状態に十分注意し、症状が現れた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行う必要があります。ペランパネルの代謝を誘導する薬剤の併用と非併用した際の有害事象の発現頻度は非併用群の方がめまい、傾眠など多い傾向にありましたが、有意差はありませんでした⁵⁾。しかし、併用群に比べ、非併用群の方が副作用による治療中断が多かったとい

う報告もあります⁶⁾。

終わりに

ペランパネルは AMPA 受容体阻害という新規作用メカニズムをもつ抗てんかん薬であり、従来の抗てんかん薬でコントロールできなかった患者における有効性が期待されます。

これまでの研究からペランパネルの発作頻度変化率と血漿中濃度に関係があると考えられますが、直接確認した報告はありません。また、有効血中濃度が明らかではないため、TDM (注 2) は必須ではありませんが、濃度測定は外注によって可能であるため、必要に応じてモニタリングをしていくことが可能です。

代謝に影響を与える薬剤併用患者や肝機能低下患者に新規導入する場合には慎重に用量設定をしていくことが必要です。

注 1: Child-Pugh 分類: 一般的に使用されている肝障害度を示す指標です。肝性脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間の 5 つの項目を総合的に評価します。

注 2: TDM: therapeutic drug monitoring 主に対象薬物の血漿中濃度を測定し、個々の患者に適した薬物療法を行うためのモニタリング。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) 日本神経学会 てんかん治療ガイドライン 2010 (2) The epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline p137, 2012 (3) The Epilepsies and Seizures: Hope through Research. What are epilepsies? National Institute of Neurological Disorders and Stroke, accessed March 10, 2016, http://www.ninds.nih.gov/disorders/epilepsy/detail_epilepsy.htm#230253109 (4) エーザイ株式会社: フィコンパ®錠 インタビューフォーム (5) エーザイ株式会社: フィコンパ®錠 総合製品情報概要 (6) Bally E, et al: Perampanel efficacy and tolerability with enzyme-inducing AEDs in patients with epilepsy. Neurology 2015;84:1972-1980

パルスオキシメータ

パルモニ®

KM-350 Pulmoni®

**安心・丈夫な純日本製
信頼の Made in JAPAN**

- 指を入れるだけで SpO₂ 値と脈拍値を自動測定
- 開発、製造、メンテナンス全てのプロセスを日本国内で一貫して行っています。
- 首から下げられるストラップ付き

※強い力がかかると外れる安全設計のストラップです。







販売元
株式会社 スズケン ケンズ事業部
〒461-8701 名古屋市東区東片端町 8 番地
TEL.052(950)6325 FAX.052(962)7440

2014年 JIS規格適合!!



脈波検出マーク
脈拍の強さを4段階で表示します。

安定性マーク
測定状態がよいことを示しています。

脈拍数 (回/分)

酸素飽和度 (%SpO₂)

表示反転ボタン

見やすい大画面LCDディスプレイ
明るい白色バックライト機能



ボタン一つで表示反転切替
対面測定・自己測定の用途によって表示切替が可能です。

